

09/380310

PCT/JP98/01360 7

07.05.98 3

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 25 MAY 1998

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1997年12月12日

出 願 番 号

Application Number:

平成 9年特許願第343265号

出 願 人

Applicant(s):

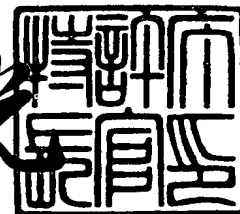
エーザイ株式会社

PRIORITY DOCUMENT

1998年 4月24日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Patent Office

荒井寿光



出証番号 出証特平10-3031592

【書類名】 特許願

【整理番号】 EP97SY1202

【提出日】 平成 9年12月12日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K9/00

【発明の名称】 苦味等を隠蔽した経口薬剤

【請求項の数】 9

【発明者】

【住所又は居所】 岐阜市藪田南3-3-1 STEP井上203号

【氏名】 鶴飼 宏治

【発明者】

【住所又は居所】 名古屋市西区大野木1-161 エクセラ大野木302

【氏名】 原田 努

【発明者】

【住所又は居所】 岐阜県羽島郡川島町竹早町1 エーザイ株式会社内

【氏名】 鈴木 康之

【特許出願人】

【識別番号】 000000217

【郵便番号】 112

【住所又は居所】 東京都文京区小石川4丁目6番10号

【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

【代表者】 内藤 晴夫

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成 9年特許願第 78568号

【出願日】 平成 9年 3月28日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004983

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 苦味等を隠蔽した経口薬剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 不快な味を有する塩基性薬物及びアニオン性高分子物質を含有する不快な味を隠蔽した経口剤。

【請求項2】 アニオン性高分子物質がカラギーナン、コンドロイチン硫酸、デキストラン硫酸、アルギン酸、ジェランガム、グアガム、ローカストビーンガム及びキサンタンガム並びにその塩である請求項1記載の不快な味を隠蔽した経口剤。

【請求項3】 不快な味を有する塩基性薬物が、抗生物質、抗痴呆薬、抗血小板抑制薬又は抗アレルギー薬である請求項1記載の不快な味を隠蔽した経口剤。

【請求項4】 不快な味を有する塩基性薬物が、塩酸ドネペジルである請求項1記載の不快な味を隠蔽した経口剤。

【請求項5】 不快な味を有する塩基性薬物が、(RS)-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル(+)-(6R,7R)-7{(z)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド}-3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシレイト塩酸塩である請求項1記載の不快な味を隠蔽した経口剤。

【請求項6】 不快な味を有する塩基性薬物1重量部に対し、アニオン性高分子物質0.5から10重量部を含有する請求項1記載の不快な味を隠蔽した経口剤。

【請求項7】 不快な味を有する塩基性薬物1重量部、アニオン性高分子物質0.5から10重量部を含有する経口用組成物。

【請求項8】 経口剤が顆粒剤、細粒剤、散剤、液剤、シロップ剤又はゼリー剤である請求項1から6いずれか1項記載の経口剤。

【請求項9】 不快な味を有する塩基性薬物にアニオン性高分子物質を配合することを特徴とする不快な味を隠蔽する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、不快な味を隠蔽した経口剤に関する。

【0002】

【発明の背景及び従来技術】

不快な味を有する薬物のマスキングには多くの技術が開発されている。例えば、顆粒剤を水溶性の皮膜によりコーティングする方法、融点40℃～100℃のワックス類を溶融しその中に不快な風味を呈する薬物を分散後固化させて散剤等を得る方法等が知られている。一方、液剤の場合は、服用感を高めるためにシロップ等の経口液剤が知られており、小児、老人等に適した剤形として広く使用されている。シロップ剤は、甘味を有する剤形であるが、溶解する薬物が不快な味を有していると、単に甘味だけでは隠蔽できず服用し難く、コンプライアンスも低下する。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

不快な味を有する薬物のマスキングを目的として前述のような多くの技術が検討されているが、製造工程が複雑であったり、効果が不十分であったりして、いまだ満足できるものはなく、更なる技術が求められている。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明は、不快な味を有する塩基性薬物及びアニオン性高分子物質を含有する不快な味を隠蔽した経口剤である。

【0005】

本発明における、不快な味を有する塩基性薬物は特に限定されず抗生物質、抗痲呆薬、抗血小板抑制薬又は抗アレルギー薬等の経口的に服用される薬物のうち苦味、刺激等の不快な味を有する塩基性薬物であれば使用でき、具体的には例えば、塩酸チクロピジン、塩化ベルベリン、ジギトキシン、スルピリン、塩酸アゼラスチン、塩酸エチレフリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸プロプラノロール、クロラムフェニコール、アミノフィリン、エリスロマイシン、フェノバルビタール、パントテン酸カルシウム、塩酸インデロキサジン、塩酸アミノグアニジン、塩酸ドネペジル、(RS)-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル(+)-(6R,7R)-7{(

(z)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド}-3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ [4.2.0] オクト-2-エン-2-カルボキシレイト塩酸塩、塩酸セフカペンなどを挙げることができる。中でも、塩酸ドネペジル、(RS)-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル(+)-(6R,7R)-7 {(z)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド}-3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ [4.2.0] オクト-2-エン-2-カルボキシレイト塩酸塩の場合に特に優れた効果を奏する。塩酸ドネペジルは化学名(1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシインダノン-2-イル)メチルピペリジン塩酸塩であり、軽度から中等度のアルツハイマー治療剤であるが、その水溶液は激しい苦味、口腔内のしびれを有している。また、(RS)-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル(+)-(6R,7R)-7 {(z)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド}-3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ [4.2.0] オクト-2-エン-2-カルボキシレイト塩酸塩は経口投与でも有効な抗生物質であるが、強い苦味を有している。

#### 【0006】

本発明における、アニオン性高分子物質とは特に限定されないが、酸性多糖類が好ましく、具体的には、カラギーナン、コンドロイチン硫酸、デキストラン硫酸、アルギン酸、ジェランガム、グアガム、ローカストビーンガム及びキサントガム並びにその塩を挙げることができる。カラギーナンには、 $\iota$ 、 $\kappa$ 、 $\lambda$ 等の種類が知られておりいづれも使用できるが、特に、液剤又はゼリー剤の場合は $\kappa$ -カラギーナン、 $\iota$ -カラギーナンが好ましく、またデキストラン硫酸も好ましい。

固形剤の場合は、特に $\kappa$ -カラギーナン、コンドロイチン硫酸ナトリウム及びアルギン酸ナトリウムが好ましい。

#### 【0007】

本発明における経口剤とは、固形剤、液剤又はゼリー剤として経口的に服用される剤形を意味し、固形剤の具体的な例として顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、丸剤等を挙げることができ、液剤の具体例としてはシロップ剤、エリキシル剤、乳

剤等を挙げることができるが、特に、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、ゼリー剤の場合が好ましい。

これらの剤形は、ゼリー剤を除いて日本薬局方に収載されている。

#### 【0008】

ゼリー剤とは、コロイド液全体が分散媒を含んだまま流動性を失い、弾性的な固まりとなった経口投与用の剤形である。ゼリーには寒天ゼリー、カラギーナンゼリー、ゼラチンゼリー及びペクチンゼリー等がある。

本発明に係る経口用剤の投与方法は特に限定されず、薬物の性質により、食前、食後又は食間に1日1から数回経口的に投与することができる。

#### 【0009】

固形薬剤中の薬物量は薬物の性質によって異なり一概に言えないが、一般に1回の服用で0.1mg~1000mgである。

不快な味を隠蔽した経口液剤中の薬剤の濃度は、一般に0.1から500mg/mlであり、好ましくは0.5から100mg/mlである。薬物が塩酸ドネペジルである場合は、その濃度は0.5~5mg/ml又はゼリー剤の場合は0.5~5mg/gが好ましい。

本発明における、塩基性薬剤とアニオン性高分子物質の割合は、一般に、塩基性薬剤1重量部に対し、アニオン性高分子物質0.1から20重量部であり、このましくは、0.5から10重量部である。

本発明に係る経口剤が固形剤の場合は、薬物とアニオン性高分子物質を均一に混合することにより不快な味の隠蔽効果が得られる。また薬物と賦形剤等を混合し、別にアニオン性高分子を水等の溶媒に溶解し、必要に応じて他の結合剤と混合して、徐々に添加して造粒することによっても不快な味の隠蔽効果が得られる。

薬物の種類によっては、造粒することにより不快な味の隠蔽効果が増大するものもある。

#### 【0010】

本発明に係る不快な味を隠蔽した経口剤の通常の製造方法は特に限定されず一般に用いられる方法によることができる。例えば、顆粒剤の場合は、薬物、 $\kappa$ -カラギーナンにさらに乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース等の賦形

剤、カルボキシメチルセルロース等の崩壊剤等を混合し、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤を溶解した溶液を添加しながら、通常用いられる造粒装置を用いて製造できる。また、経口液剤の製造方法は、特に限定されず、塩基性薬剤及びアニオン性高分子物質を水に溶解して製造することができる。さらに、ショ糖、マンニトール、グルコース、アスパルテーム、サッカリン等の甘味剤、バニラエッセンス、アップルフレーバー等の矯味剤等を加えることもできる。

【0011】

【発明の効果】

本発明に係る経口剤は、薬剤特有の苦味、しびれ、収斂性等の不快な味が隠蔽されているため、非常に服用しやすく患者のコンプライアンスが向上する。特に、幼児、高齢者に対しては有用である。本発明に係る経口剤が、不快な味を隠蔽するメカニズムは次のように考えられる。即ち、不快な味を有する塩基性薬物が、酸性多糖類と相互作用を起こし、唾液中に溶解した場合又は溶液中の遊離体が減少することにより、舌の苦味レセプターへの結合率を減少させるとともに、しびれの発現も低減させるものと考えられる。

【0012】

試験例1 2mg/mlの塩酸ドネペジル水溶液を調製し、その5mlにλ-カラギーナン、コンドロイチン硫酸又はデキストラン硫酸を50mg溶解後、2名の被験者が全量を口に含み、苦味としびれの程度を5段階で評価した。結果を表1に示した。表1より明らかなように、λ-カラギーナン等の添加によって塩酸ドネペジルの苦味は顕著に抑制された。

【0013】



【表1】

## 評価基準

苦味	何も感じない	何か感じる	少し苦い	苦い	とても苦い
痺れ	何も感じない	何か感じる	少し痺れる	痺れる	とても痺れる
	-	±	+	++	+++

## 結果

試料 / 被験者	A		B	
	苦味	痺れ	苦味	痺れ
塩酸ドネベジル	+++	+++	+++	+++
塩酸ドネベジル+κカラギーナン	+	±	+	+
塩酸ドネベジル+コンドロイチン硫酸	++	++	+++	++
塩酸ドネベジル+チキストラン硫酸	+	±	+	+

## 【0014】

試験例2 (RS)-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル(+)-(6R,7R)-7{(z)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド}-3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシレイト塩酸塩にアルギン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、κ-カラギーナン、ι-カラギーナン、マンニトール、コーンスターチ、コポリビドン等を表2に示す量で配合し、実施例3に準じた方法により顆粒剤を製造した。試験は、被験者3名が各被験顆粒0.5gを口に含んで行い、次に示す7段階の評価基準により判定した。

+4：強烈に苦く服用できない、+3：非常に苦い、+2：苦い、+1：少し苦味を感じる、0：どちらともいえない、-1：全く苦味を感じない、-2：どちらかというとおいしい

結果を表2に示した。表2より本願発明に係るアニオン性高分子物質を配合した顆粒剤は苦味を顕著に抑制することが明らかである。

## 【0015】

【表 2】

成分	処 方 (%)	評価者A	評価者B	評価者C
E1101 マンニトール	15 85	+4	+3	+4
E1101 アルギン酸ナトリウム マンニトール	15 15 70	+1	0→+2 水で服用 すると後 で苦い	+1
E1101 コンドロイチン硫酸ナトリウム マンニトール	15 15 70	0	0	0
E1101 κ-カラギーナン コーンスターチ マンニトール	15 15 30 40	0	0	0
E1101 κ&λ-カラギーナン コポリビドン マンニトール	15 15 15 55	-1	0→+1 水で服用 すると後 で苦い	0
E1101 κ-カラギーナン λ-カラギーナン (溶液添加) コーンスターチ マンニトール	15 14.5 0.5 30 40	0	-1	0
E1101 κ-カラギーナン アルギン酸ナトリウム(溶液添加) コーンスターチ マンニトール アエロジル ストロベリーエッセンス 赤色 102 号 アスパルテーム	14.5 14.5 2 30 32.5 4 0.5 微量 2	-2	-2	-2

【0016】

【実施例】 以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれに限定されるわけではない。

【0017】

実施例 1 塩酸ドネペジル 400mg 及びアスパルテーム (商品名) 600mg を精製水 50ml に溶解し、別に λ-カラギーナン 2g を精製水 50g に加え 80℃ に加温して溶解した。冷後、両者を混合し、さらにメチルパラベン 300mg 及びプロピルパラベン 20mg を少量のプロピレングリコールに溶解したも

のを加えてシロップ剤を製造した。

【0018】

実施例2 キシリトール40gを精製水50gに加え、80℃に加温して溶解した。別に塩酸ドネペジル200mgを精製水50mlに溶解したものに、 $\kappa$ -カラギーナン0.56g、 $\lambda$ -カラギーナン1.0g、ローカストビングム0.15g、ジェランガム0.22g、キサントガム0.15g、クエン酸三ナトリウム0.19g、乳酸カルシウム0.19g、乳糖0.94g及び粉末還元麦芽糖水飴40gを加え、さらに先に調製したキシリトール含有精製水を加えて90℃で攪拌した。約80℃に放冷後、クエン酸0.6gを混合し、全量が200gになるように精製水を添加し、10gずつ容器に分注し、冷却してゼリー剤を製造した。

【0019】

実施例3 (RS)-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル(+)-(6R,7R)-7{(z)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド}-3-N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシレイト塩酸塩15g、 $\kappa$ -カラギーナン15g、コーンスターチ30g及びマンニトール40gを転動造粒機を用いて混合し、水約20mlを徐々に添加して練合し、32メッシュの篩を通して、乾燥し顆粒剤を製造した。

【0020】

実施例4 実施例3で用いた抗生物質15g、コンドロイチン硫酸ナトリウム15g及びマンニトール70gを転動造粒機を用いて混合し、水約20mlを徐々に添加して練合し、32メッシュの篩を通して、乾燥し顆粒剤を製造した。

実施例5 実施例3で用いた抗生物質15g、カラギーナン( $\iota$ と $\kappa$ の混合物)15g、コポリビドン15g及びマンニトール55gを転動造粒機を用いて混合し、水約15mlを徐々に添加して練合し、32メッシュの篩を通して、乾燥し顆粒剤を製造した。

【0021】

実施例6 実施例3で用いた抗生物質58g、 $\kappa$ -カラギーナン58g、コー

ンスターチ120g及びマンニトール130gを混合し、流動層造粒機を用いて水392mlに溶解したアルギン酸ナトリウム8gを噴霧した後、乾燥した。次にストロベリーエッセンス2gを噴霧し乾燥後、アスパルテーム8gを混合して細粒剤を製造した。

実施例7 実施例3で用いた抗生物質15g、 $\kappa$ -カラギーナン14.5g、コーンスターチ30g及びマンニトール40gを混合し、流動層造粒機を用いて水25mlに溶解した $\lambda$ -カラギーナン0.5gを噴霧して細粒剤を製造した。

実施例8 塩酸セフカペン・ピボキシル10g、 $\kappa$ -カラギーナン10g、コーンスターチ30g及びマンニトール48g及びアスパルテーム2gを転動造粒機を用いて混合し、水20mlを徐々に添加して練合し、32メッシュ篩を通して顆粒剤を製造した。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】薬物の有する不快な味を隠蔽した経口用剤を提供する。

【解決手段】不快な味を有する塩基性薬物及びカラギーナン等のアニオン性高分子物質を含有する不快な味を隠蔽した顆粒剤、散剤、シロップ剤又はゼリー剤等の経口剤。

【選択図】 なし

特平 9-343265

【書類名】

職権訂正データ

【訂正書類】

特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

申請人

【識別番号】

000000217

【住所又は居所】

東京都文京区小石川4丁目6番10号

【氏名又は名称】

エーザイ株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000217]

1. 変更年月日 1990年 8月29日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 東京都文京区小石川4丁目6番10号  
氏 名 エーザイ株式会社

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**